

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 12 月 12 日 (12.12.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/098433 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 31/716, 35/84, A61P 1/00, 29/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/04980
- (22) 国際出願日: 2002 年 5 月 23 日 (23.05.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2001-166982 2001 年 6 月 1 日 (01.06.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-8315 東京都中央区京橋 1 丁目 1 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 村田 幸恵 (MURATA, Yukie) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社中央研究所内 Kanagawa (JP). 羽室 淳爾 (HAMURO, Junji) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社中央研究所内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 石田 康昌, 外 (ISHIDA, Yasumasa et al.); 〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜 3 丁目 20 番 12 号望星ビル 7 階 加藤内外特許事務所 Kanagawa (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: DRUGS FOR INTESTINAL DISEASES

(54) 発明の名称: 腸疾患用の薬剤

(57) Abstract: Drugs for preventing, ameliorating and/or treating intestinal diseases which contain as the active ingredient plant-origin β (1 \rightarrow 3) glucan having a molecular weight of 5000 to 20000. These drugs are widely usable for various intestinal diseases, in particular, inflammatory intestinal diseases. They show little side effect and are efficacious in oral administration. They can be conveniently administered to many patients and are usable in the form of health foods too. Moreover, a method of preventing, ameliorating and/or treating intestinal diseases and use of the specific glucan as described above as the active ingredient in these drugs are provided.

(57) 要約:

5000～20000の分子量を有する植物由来の β （1 \rightarrow 3）グルカンをも有効成分として含有する腸疾患の予防、改善及び／又は治療用薬剤を提供する。各種腸疾患用の薬剤、特に炎症性腸疾患用の薬剤として広く使用でき、副作用が殆ど無く経口投与でも効果を示し多くの患者に簡便に使用することができ、また、健康食品の形態でも使用可能である。

更に、本発明により腸疾患の予防、改善及び／又は治療方法や、これ等の薬剤への上記特定グルカンの有効成分としての使用も提供する。



WO 02/098433 A1

明 細 書

腸疾患用の薬剤

技術分野

本発明は腸疾患、特に炎症性腸疾患に有効な腸疾患の予防、改善及び／又は治療に適した新規薬剤に関する。本発明においては安全性が高く経口投与が可能であり、広く多くの患者に簡便に適用することができる。更に、本発明は腸疾患の予防、改善及び／又は治療方法や、上記薬剤に使用する特定有効成分の当該薬剤への使用等にも関する。

背景技術

腸疾患、特に炎症性腸疾患は近年患者数が増え医療現場でその予防、治療の必要性が高まっている疾患である。腸内細菌の偏在、免疫学的不全が疾患の原因として想定されているが、その発症原因、病態増悪機序の何れも定かではない。炎症性腸疾患の代表である潰瘍性大腸炎とクローン病の間には病態に大きな差異が認められるが、液性免疫亢進の関与が前者で高く、細胞性免疫の亢進が後者で高いとされているが詳細は不明である。従って、本疾患を予防したり、病態を改善する手段は限られ満足できるものではない。特に予防の視点では医療現場のニーズを満足させるものは提供されていないと言って過言ではない。

発明が解決しようとする課題

以上のような状況下に、腸疾患用の薬剤、特に炎症性腸疾患を対象に広く使用でき、副作用が殆ど無く経口投与で効果を示し、多くの患者に簡便に使用できる薬剤や予防食品の開発が求められている。本発明の課題はこのような薬剤や予防食品を開発することにある。

発明の開示

本発明者等は上記課題解決に向けて鋭意研究を重ねた結果、特定の分子量を有する植物由来の β （1→3）グルカン自由飲水で与えたマウスによるモデル動物試験で前記目的とする薬効を有することを見出し、目的とする腸疾患の予防、改善及び治療等用の薬剤として使用できることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は5000～20000の分子量を有する植物由来の β （1→3）グルカン有効成分として含有することに特徴を有する腸疾患の予防、改善及び／又は治療用薬剤に存する。

本発明は、別の形態として、5000～20000の分子量を有する植物由来の β （1→3）グルカン生体内に摂取又は投与することに特徴を有する腸疾患の予防、改善及び／又は治療方法に存する。当該摂取又は投与する形態については、上記本発明の薬剤の各種形態を採用することができる。

本発明は、更に別の形態として、5000～20000の分子量を有する植物由来の β （1→3）グルカンの、腸疾患の予防、改善及び／又は治療用薬剤への使用にも存する。当該薬剤への使用形態については、上記本発明の薬剤の各種形態を採用することができる。

図面の簡単な説明

[図1]

図1 aは、実施例1においてIBD（炎症性腸疾患）の発症率（%）（DSS 1 %水溶液切り換え34日目）を図示したものである。

図1 bは、実施例1において体重減少率（%）（DSS 1 %水溶液切り換え10日目）を図示したものである。

図1 a及び図1 bにおいて、横軸は左側から順に、対照、ドライL 60分蟻酸分解物及びドライL 30分蟻酸分解物を表す。

[図2]

図2は、実施例1においてDSS 2 %水溶液切り換え後の生存率（%）を図示したものである。

□：対照；●：ドライL 60分蟻酸分解物；△：ドライL 30分蟻酸分解物。

[図 3]

図 3 は、実施例 1 において DSS 2 % 水溶液切り換え後の体重変化を図示したものである。

縦軸：DSS 2 % 水溶液へ切り換え開始時の体重を 1 としたときの割合。

□：対照；○：ドライ L 6 0 分蟻酸分解物；●：ドライ L 3 0 分蟻酸分解物。

発明の実施の形態

以下に本発明の実施の形態について説明する。

本発明の薬剤を投与する対象については、腸疾患、特に炎症性腸疾患の予防、改善、治療等を求めるものであれば特に制限は無いが、哺乳動物、通常はヒト（患者）に対して適用される。

本発明の薬剤が適用される腸疾患については制限は無いが、クローン病、潰瘍性大腸炎で代表される炎症性腸疾患に対して特に有効である。

本発明の薬剤に使用する有効成分には 5 0 0 0 ～ 2 0 0 0 0 の分子量を有する植物由来の β (1 → 3) グルカンを使用する。平均分子量で表して 5 0 0 0 ～ 2 0 0 0 0 の分子量を有する成分を主成分として使用するのが簡便である。そのような分子量の範囲のグルカンを調製するのに、より高分子量のグルカンを加水分解、例えば、 β - (1-3) グルカナーゼで酵素分解したものや、蟻酸等で化学分解処理したもの、物理的な方法で低分子化したものを採用することもできる。

本発明において、「 β (1 → 3) グルカン」には β (1 → 3) 結合を有するグルカンは勿論、 β (1 → 3) グルコシド結合を主鎖とするグルカンも含まれる。

植物由来の β (1 → 3) グルカンとしてはマツタケ、シイタケ、ぶくりょう、カワラタケ、エノキダケ、ヒラタケ、ヤマブシタケ、アガリクスきのこ等のきのこ類から得られる β (1 → 3) グルカンを使用することができる。そのような成分をきのこ類から調製するには、例えば水（熱水等）の抽出物もしくは本抽出物をアルコール（エタノール等）による沈殿により得られたものから、必要により低分子化することにより容易に調製することができる。分子量を前記範囲に調整するには適当な方法で加水分解（酵素分解、蟻酸など酸による加水分解、物理的処理による分解等）する方法を挙げることができる（佐々木等, Gann, 67, 191～1

95, 4月, 1976年参照。)。

本発明になる薬剤の特徴の一つに経口投与でも優れた効果を示すこと、インスリン依存性の糖尿病疾患（N I D D M）にも効果があり、安全で肥満の影響も受けない。従って、投与形態については特に制限は無い。経口投与、非経口投与（静脈投与等）各種の投与形態が採用可能であり、炎症性腸疾患患者に広くしかも簡便に適用することができる。安全性や経口投与に適していることからそのような疾患に対する予防、改善のために、或いは腸に疾患を有する患者に対し健康食品や医療食品の形で使用することも可能である。またこれら疾患のハイリスク患者に広く予防、治療的にしかも簡便に適用することができる。

本発明においては、他の薬剤成分（医薬活性物質）と共に、例えば混合又は組み合わせで使用することができ、このような場合本発明で目的とする有効成分を含み目的とする前記薬理活性を示すものであれば本発明の薬剤に含まれる。

その他、薬理学的に許容し得る各種の製剤用物質（補助剤等として）を含むこともできる。製剤用物質は製剤の剤型により適宜選択することができるが、例えば、賦形剤、希釈剤、添加剤、崩壊剤、結合剤、被覆剤、潤滑剤、滑走剤、滑沢剤、風味剤、甘味剤、可溶化剤等を挙げることができる。更に、製剤用物質を具体的に例示すると、炭酸マグネシウム、二酸化チタン、ラクトース、マンニトール及びその他の糖類、タルク、牛乳蛋白、ゼラチン、澱粉、セルロース及びその誘導体、動物及び植物油、ポリエチレングリコール、及び溶剤、例えば滅菌水及び一価又は多価アルコール、例えばグリセロールを挙げることができる。

本発明の薬剤は、前述の如く公知の又は将来開発される様々な医薬製剤の形態、例えば、経口投与、腹腔内投与、経皮的投与、吸入投与等各種の投与形態に調製することができる。本発明の薬剤をこれら様々な医薬製剤の形態に調製するためには公知の又は将来開発される方法を適宜採用することができる。

これら様々な医薬製剤の形態として、例えば適当な固形又は液状の製剤形態、例えば顆粒、粉剤、被覆錠剤、錠剤、（マイクロ）カプセル、坐剤、シロップ、ジュース、懸濁液、乳濁液、滴下剤、注射用溶液、活性物質の放出を延長する製剤等を挙げることができる。

以上に例示した製剤形態にある本発明の薬剤には、薬効を奏するに有効な量の

前記成分を含有すべきことは当然のことである。

本発明の薬剤の投与量については、腸疾患の程度や重症度、種類、製剤の形態等に応じて適当に選択される。例えば、経口投与で患者1日当たり、有効成分の正味重量で表して好ましくは10mg～10g程度、より好ましくは100mg～5g程度、更に好ましくは500～2000mg程度投与することができる。また、重篤な場合には更に増量することもできる。投与の回数、時期については、数日に1回でも、また1日1回でも可能であるが、通常は1日当たり数回、例えば2～4回に分けて投与される。また、静脈投与の場合には上記経口投与に比べて十～二十分の一程度の投与量でも良い。

その予防も含めて広く前記腸の疾患改善の目的で或いはそのような疾患を既に有する患者に食事を提供する目的で、健康食品、医療用食品、特定保健食品等として本発明の薬剤を使用することができるが、このような健康食品等に使用する場合にも上記経口投与製剤を参考に健康食品等として必要であり経口摂取可能な成分、添加剤を加えて調製することができる。その場合、食品（チューインガムや歯磨き等口に入れるものは全て含まれる。）並びに栄養剤、輸液製剤等の形態で提供することも可能であり、これらも当然本発明の薬剤の使用に含まれる。医療用食品等は固形状物であっても液状物であってもよく、その形態を問わない。

尚、本発明において低分子量の β （1→3）グルカンが腸疾患に対して作用する機作は次の通りと推測している。 β （1→3）グルカンは主として炎症性細胞のうちマクロファージを標的として作用すると考えられる。炎症性腸疾患の腸管粘膜にはマクロファージの著明な浸潤が認められるが、このマクロファージが腸内細菌に対する免疫応答を強めると考えられる。 β （1→3）グルカンはマクロファージに作用してその免疫応答増強作用を抑制すると考えられる。

前記の通り本発明は、別の形態として、5000～20000の分子量を有する植物由来の β （1→3）グルカンを生体内に摂取又は投与することに特徴を有する腸疾患の予防、改善及び／又は治療方法や、更に別の形態として、5000～20000の分子量を有する植物由来の β （1→3）グルカンの、腸疾患の予防、改善及び／又は治療用薬剤への使用にも存する。

これ等の発明については、上記摂取又は投与形態或いは上記薬剤への使用形態

等を含めて、何れも前記本発明の薬剤についての説明や、後述の実施例等に基づいて、また必要により従来からの技術を参考にするることにより、容易に実施をすることができる。

好適な実施の形態

以下、実施例に基づいて本発明を詳細に説明するが、この実施例により本発明は何等制限されるものではない。この実施例において使用される％値は、特に説明が無い限り重量％で示されている。

(試料及び実験動物)

1. デキストラン硫酸 (DEXTRAN SODIUM SULFATE; ICN社製「Cat 160110」)
2. C57/BL6 マウス雌 13週齢 (日本チャールスリバー製)

(きのこ熱水抽出物の蟻酸分解物の調製)

1) 60分間加水分解物

還流冷却器、温度計、メカニカルスターラーを設置した2リットルの丸底三頸フラスコにドライLを31.0g秤取り、80%蟻酸620mlを加え、予め100℃に加熱したオイルバス中で攪拌した。20分間で反応液の温度が90℃に到達し、更に60分間、攪拌を続けた。その後、反応容器を氷-水浴中に浸して反応を停止した。反応液を室温まで冷却して得られる茶褐色のゲル状物質を2リットルのナス型フラスコに移し変え、溶媒を減圧下に留去してニカワ状の固形物50.4gを得た。これに純水2リットルを加え、水浴中60℃まで加温して固形物を可能な限り溶解し、静置して清澄な上澄み液をデカンテーションによって分離した。繊維状の固形物が残存する不溶部に純水800mlを加え、家庭用ミキサーを用いて60分間混合・粉碎を行った。これに先の上澄み液を加え、更に超音波浴中で超音波処理して、均一な懸濁液を得た。得られた懸濁液をドライアイス-アルコール浴中で急速凍結した後、凍結乾燥し、固形物30.4gを得た。そのものの0.22% (重量) 懸濁液のpH値は4.51であった。平均分子量は12200であった。

尚、ドライLは生シイタケ (*Lentinus edodes*) 子実体1kgを熱水5000mlに溶解しエタノール5000mlで沈殿化 (320g) したものである。

2) 30分間加水分解物

上記60分間加水分解物の調製法のうち、90℃到達後の加熱時間を30分とし、それ以外は上記と同様の操作を行った。固形物30.8gを得、その0.22%（重量）懸濁液のpH値は4.86であった。平均分子量は25000であった。

（きのこ熱水抽出物の酵素分解物の調製）

還流冷却器、温度計、メカニカルスターラーを設置した2リットルの丸底三頸フラスコに生シイタケ熱水抽出物を30.0g秤取り、滅菌水2Lに溶解し、市販β-（1-3）グルカナーゼを添加し30℃で攪拌、反応させた。60分間、反応を続けた。その後、反応容器を氷-水浴中に浸して反応を停止した。反応液を5リットルのナス型フラスコに移し換え、溶液を減圧下に留去、固形物が析出する寸前に留去を停止した。清澄な上澄み液を分離した後に、更に超音波浴中で超音波処理して、均一な清澄液を得た。得られた液をドライアイス-アルコール浴中で急速凍結した後、凍結乾燥し、固形物32.4gを得た。そのものの0.22%（重量）懸濁液のpH値は6.52であった。平均分子量は9200であった。

（ドライL加水分解物0.02重量%水溶液の調製）

ドライL60分蟻酸加水分解物又はドライL30分蟻酸加水分解物2gを1リットルの滅菌水（2回蒸留後ミリポアフィルターにて濾過）に溶解してpH値を測定した。1規定の水酸化ナトリウム水溶液でpH値7.0付近へ調整し、ドライL0.02重量%水溶液を調製した。

（ドライL0.1重量%水溶液の調製）

ドライL60分蟻酸加水分解物1gを1リットルの滅菌水に溶解してpH値を測定した。1規定の水酸化ナトリウム水溶液でpH値7.0付近へ調整し、ドライL0.1重量%水溶液を調製した。

（1%DSS水溶液の調製）

デキストラン硫酸ナトリウム塩10gを1リットルの滅菌水に溶解して1%DSS水溶液を調製した。

（実施例1）

炎症性腸疾患（DSS誘導炎症性腸疾患）モデルを用いたドライL経口摂取薬効検 定

ドライL分解物の経口摂取により DSS誘導炎症性腸疾患は抑制されるのが確かめられた。以下、具体的に説明する。

炎症性腸疾患（以下、「IBD」と称する。）モデルとして、マウスにデキストラン硫酸（以下、「DSS」と称する。）水溶液を飲水させる系が知られている。この系を用い、ドライL 60分蟻酸分解物水溶液を前投与することで発症が抑制若しくは促進されるかの検討を行った。

IBDを発症すると、体重の減少が起こる。発症の指標として、血便、体重減少及び生存率を用い検討した。

C57/BL6 雌 13週齢より、ドライL 60分蟻酸分解物水溶液、ドライL 30分蟻酸分解物水溶液、対照として滅菌水を、それぞれ飲水させ、飲水開始10日目、DSS 1%水溶液に切り換え、週1回体重測定を行い、逐次生存の確認を行った。

DSS 1%水溶液切り換え10日目の体重減少は、対照群 16%に比べ、ドライL 60分蟻酸分解物水溶液飲水群 12.5%とドライL 60分蟻酸分解物水溶液飲水群で有意に低いことが確認された（図1b参照。）。DSS 1%水溶液切り換え34日目の発症率（血便発生率）は対照群 100%に比べ、ドライL 60分蟻酸分解物水溶液飲水群で37%とドライL 60分蟻酸分解物水溶液飲水群で、有意に発症の抑制が確認された。また、ドライL 30分蟻酸分解物水溶液飲水群において、発症率75%と発症の抑制が確認された（図1a参照。）。

DSS 1%水溶液切り換えより34日目にDSS 2%水溶液に切り換えた。DSS 2%水溶液への切り換えより11日目の生存率は、対照群 0%に比べ、ドライL 60分蟻酸分解物水溶液飲水群 100%と、ドライL 60分蟻酸分解物水溶液飲水群において著明な発症の抑制が確認された（図2参照。）。また、DSS 2%水溶液への切り換えより7日目までの体重変化は、切り換え開始時の体重を1とした割合をとると、対照群で0.8に対して、ドライL 60分蟻酸分解物水溶液飲水群 0.9とドライL 60分蟻酸分解物水溶液飲水群の体重減少は対照群より少なく、IBD発症が抑制されることが確認された（図3参照。）。

以上の結果から明らかな如く、IBD（炎症性腸疾患）モデルにおいて、ドライ L 6 0 分蟻酸分解物水溶液の飲水により、炎症性腸疾患が有意に抑制されることが確認された。

（実施例 2）

炎症性腸疾患（DSS誘導炎症性腸疾患）モデルを用いたきのこ酵素分解物の経口摂取薬効検定

シイタケ熱水抽出物の酵素分解物の経口摂取によりDSS誘導炎症性腸疾患は抑制されるのが確かめられた。以下、具体的に説明する。

炎症性腸疾患（以下、「IBD」と称する。）モデルとして、マウスにデキストラン硫酸（以下、「DSS」と称する。）水溶液を飲水させる系が知られている。この系を用い、シイタケ熱水抽出物酵素分解物水溶液を前投与することで発症が抑制若しくは促進されるかの検討を行った。

C57/BL6 雌 1 3 週齢より、シイタケ熱水抽出物酵素分解物水溶液、対照として滅菌水を、それぞれ飲水させ、飲水開始 1 0 日目にDSS 1 %水溶液に切り換え、週 1 回体重測定を行い、逐次生存の確認を行った。

DSS 1 %水溶液切り換え後 1 0 日目の体重減少は、対照群 1 9 %に比べ、シイタケ熱水抽出物酵素分解物水溶液 9 . 5 %とシイタケ熱水抽出物酵素分解物水溶液飲水群で有意に低いことが確認された。DSS 1 %水溶液切り換え 3 0 日目の発症率（血便発生率）は対照群 1 0 0 %に比べ、シイタケ熱水抽出物酵素分解物水溶液飲水群で 1 7 %とシイタケ熱水抽出物酵素分解物水溶液飲水群で、有意に発症の抑制が確認された。

以上の結果から、酵素分解物水溶液の飲水により、炎症性腸疾患が対照群と比較して有意に抑制されることが理解される。

発明の効果

本発明によれば、腸疾患、特に炎症性腸疾患用の薬剤として使用でき、副作用が殆ど無く経口投与でも優れた効果を示し多くの患者に簡便に使用できる腸疾患の予防、改善、治療等に適した薬剤を提供することができる。安全性にも優れており、健康食品の形態でも提供することができる。更に、本発明により腸疾患の

予防、改善及び／又は治療方法やこれ等の薬剤への前記特定グルカンの有効成分としての使用も提供することができる。

従って、本発明は医薬品、食品、医療等、並びに飼料及び動物用医薬品等の分野で広く実施可能であり、故に産業上極めて有用である。

請 求 の 範 囲

1. 5000～20000の分子量を有する植物由来の β （1→3）グルカンが有効成分として含有することを特徴とする腸疾患の予防、改善及び／又は治療用薬剤。
2. 当該植物がきのこ類である請求の範囲1記載の薬剤。
3. 当該 β （1→3）グルカンが、グルカンの加水分解により得られたものである請求の範囲1又は2記載の薬剤。
4. 当該 β （1→3）グルカンが、きのこの水抽出物から得られたものである請求の範囲1～3何れか記載の薬剤。
5. きんのこの水抽出物から得られたものが、きのこの水抽出－アルコール沈殿物から得られたもの又は当該沈殿物を更に分解して低分子量化したものである請求の範囲4記載の薬剤。
6. 経口投与用である請求の範囲1～4何れか記載の薬剤。
7. 当該腸疾患が炎症性腸疾患である請求の範囲1記載の薬剤。
8. 5000～20000の分子量が平均分子量で表して5000～20000の分子量である請求の範囲1記載の薬剤。
9. きんのこ類がシイタケである請求の範囲2記載の薬剤。
10. 健康食品の形態にある請求の範囲1記載の薬剤。

11. 5000～20000の分子量を有する植物由来の β （1→3）グルカンを生体内に摂取又は投与することを特徴とする腸疾患の予防、改善及び／又は治療方法。

12. 当該摂取又は投与する形態が請求の範囲1～10何れか記載の薬剤の形態にある請求の範囲11記載の方法。

13. 5000～20000の分子量を有する植物由来の β （1→3）グルカンの、腸疾患の予防、改善及び／又は治療用薬剤への使用。

14. 当該薬剤への使用形態が請求の範囲1～10何れか記載の薬剤の形態にある請求の範囲13記載の使用。

図 1 (a)

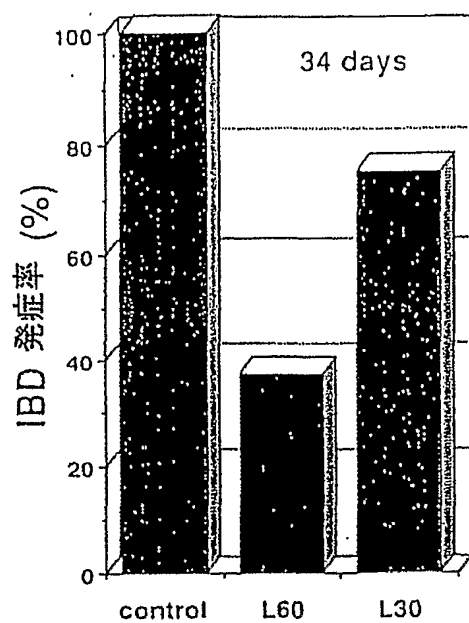


図 1 (b)

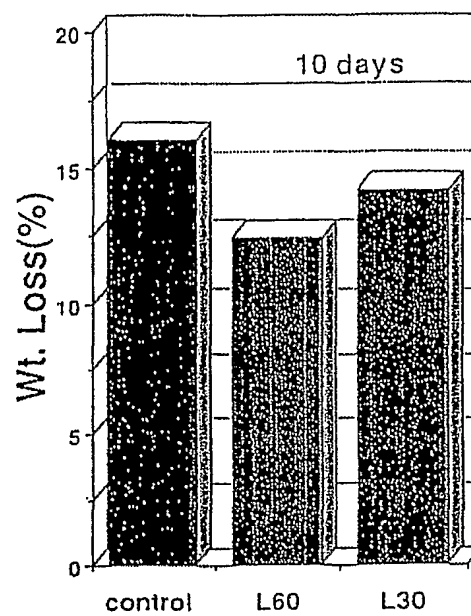


図 2

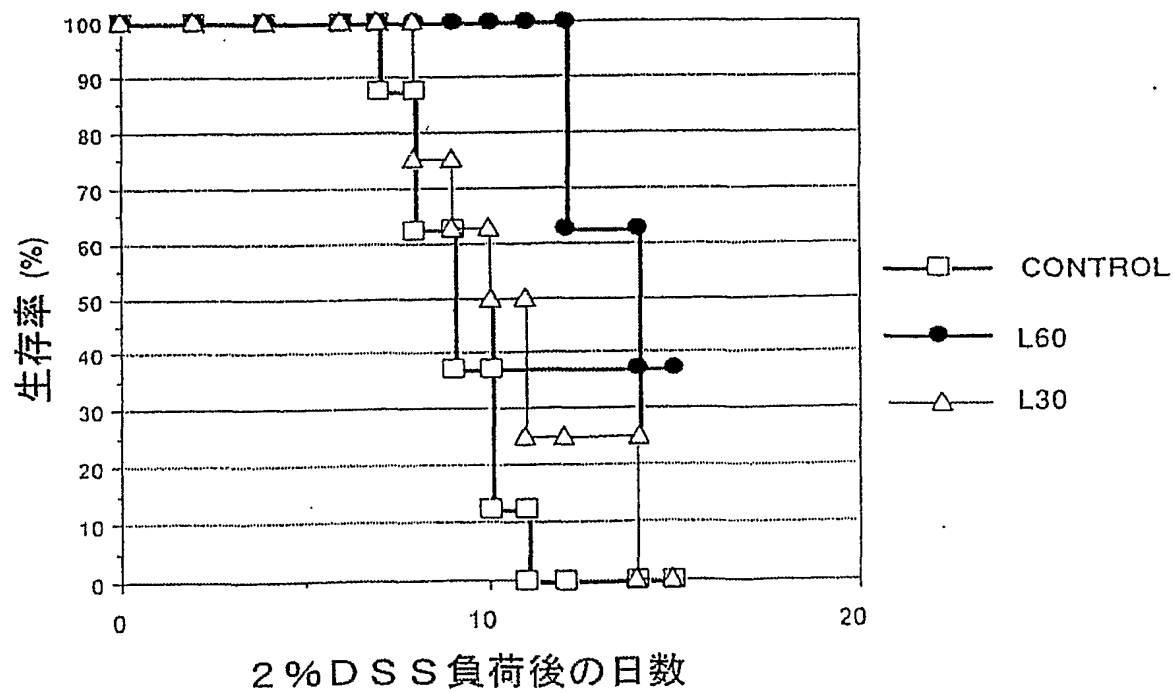
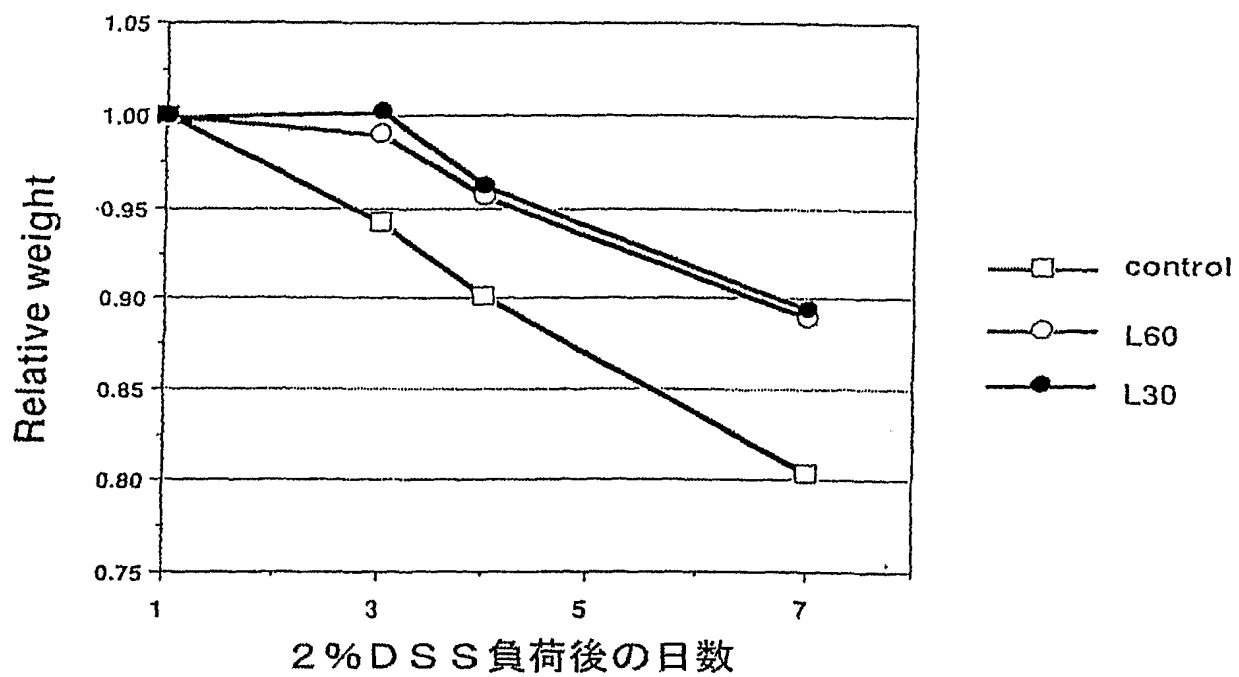


図 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04980

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/716, 35/84, A61P1/00, 29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/716, 35/84

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA(STN), REGISTRY(STN), WPIDS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 10-194976 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 28 July, 1998 (28.07.98), Full text (Family: none)	1-10,13,14
A	JP 2000-178302 A (Nippon Mitsubishi Oil Corp., and another), 27 June, 2000 (27.06.00), Claims; Par. No. [0010] (Family: none)	1-10,13,14
A	JP 62-193685 A (Dainippon Ink And Chemicals, Inc.), 20 July, 1987 (20.07.87), Full text (Family: none)	1-10,13,14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 July, 2002 (01.07.02)

Date of mailing of the international search report
16 July, 2002 (16.07.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04980

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11, 12

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 11 and 12 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/716, 35/84, A61P1/00, 29/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/716, 35/84

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 10-194976 A (武田薬品工業株式会社) 1998. 07. 28, 文献全体 (ファミリーなし)	1-10, 13, 14
A	JP 2000-178302 A (日石三菱株式会社外1名) 2000. 06. 27, 特許請求の範囲、【0010】 (ファミリーなし)	1-10, 13, 14
A	JP 62-193685 A (大日本インキ化学工業株式会社) 1987. 07. 20, 文献全体 (ファミリーなし)	1-10, 13, 14

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01. 07. 02

国際調査報告の発送日

16.07.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4 P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- 請求の範囲 1 1, 1 2 の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとその国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみにについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。